

Marcadores biológicos tumorales y cáncer de piel

Análisis preliminar

Dres. Héctor J. Juri¹, Alberto Olazábal²,
Daniel Silvera³, Raquel Peña³, Francine Piguét³

Resumen

Se presenta la metodología seguida en el Servicio de Cirugía Reparadora del Hospital Maciel con respecto a los neoplasmas cutáneos. Desde mayo de 1990 se protocolizan pacientes portadores de carcinoma vasocelular y espinocelular en forma prospectiva. Se incluyen tres protocolos: clínico, biológico e histopatológico. Se analiza la correlación entre los tres con vistas a comprender mejor la relación huésped-tumor.

Se incluye la estadificación propuesta por la American Joint Committee on Cancer para los tumores de la piel, párpados y labio.

Palabras clave: Neoplasmas cutáneos
Marcadores biológicos tumorales.

Summary

The author presents the methodology followed at the Reconstructive Surgery Service at Hospital Maciel as regards cutaneous neoplasms. Ever since May 1990 patients with basocellular carcinoma and spinocellular are included in protocols from a prospective point of view. Three protocols are included: clinical, biological, and histopathological. Their correlation is analysed so as to understand host-tumor relation in a better way. The staging proposed by the American Joint Committee on Cancer for skin, eye-lids, and lip tumors is also included.

Introducción

El cáncer de la piel es una de las neoplasias que con mayor frecuencia se presentan en la práctica clínica.

En una recopilación no publicada del Servicio de Cirugía Reparadora del Hospital Maciel, entre enero y agosto de 1990, el 22% de los enfermos operados eran portadores de lesiones epiteliomatosas malignas de la piel.

Si bien en la mayoría de los casos el cáncer cutáneo puede ser controlado con el tratamiento quirúrgico, en algunos pacientes y algunas topografías neoplásicas, el control de la enfermedad se torna más dificultoso. Es en estas situaciones en que el análisis pronóstico es más aleatorio. La valoración clínica y la utilización de la estadificación TNM basada en el tamaño del tumor primario y la diseminación regional y general, muy útil en algunas circunstancias, en otras es de menor valor en la predicción de la evolución de la neoplasia. Así, la valoración clínica pura no es suficiente para cuantificar la agresividad biológica del tumor a nivel celular.

En un intento por comprender mejor el comportamiento de los neoplasmas cutáneos y en particular la relación huésped-tumor, se está llevando a cabo en el Servicio de Cirugía Reparadora del Hospital Maciel un estudio prospectivo protocolizado con pacientes portadores de neoplasmas primarios de la piel, relacionando tres aspectos: 1) clínica; 2) biología, mediante marcadores biológicos; 3) histopatología. El presente trabajo constituye una comunicación preliminar acerca de la metodología empleada en el análisis de los casos clínicos asistidos.

Material y método

Desde el 15 de mayo de 1990 se protocolizan en forma sucesiva los pacientes portadores de neoplasmas primarios de la piel. La valoración es clínica, biológica utilizando marcadores tumorales biológicos e histopatológica de la pieza reseçada. Se incluyen en el análisis los tumores primarios de la piel, párpados y labio, excluyendo las neoplasias de vulva y

Servicio de Cirugía Reparadora. Hospital Maciel.

¹ Cirujano Plástico.

² Profesor Agregado Cátedra de Cirugía Plástica y Quemados, Facultad de Medicina. Jefe del Servicio de Cirugía Reparadora, Hospital Maciel.

³ Post-grado de Cirugía Plástica.

Presentado como tema libre en el 40º Congreso Uruguayo de Cirugía. Piriápolis, 3-7 diciembre, 1989.

Correspondencia: Dr. Héctor Juri. Lorenzo Fernández 2968. CP 11800. Montevideo.

Tabla 1. Protocolo clínico. Datos generales y registro oncológico

Datos generales	Registro oncológico
Ficha patronímica	• Localización del tumor (cabeza y cuello, miembros tronco, genitales)
• Tiempo evolución tumoral	Aspecto macroscópico del tumor (nodular, ulcerado exofítico, infiltrante, etc.)
Ritmo crecimiento lento rápido	
Toxicomanías (alcohol, etc.)	
Factores predisponentes (RUV, radiación ionizante, inmunosupresión etc.)	
Enfermedades premali nas.	RUV: Radiación ultravioleta

Tabla 2. Protocolo Clínico. Definición TNM para tumores de la piel.Tomado de: American Joint Committee on Cancer ⁽¹⁾.

Tumor (T)	Ganglios (N)
Tx: primario no puede determinarse	• Nx: ganglios no pueden determinarse
• T ₀ : no evidencia de primario	• No: no metástasis en ganglios
• T _{is} : Carcinoma «in situ»	Metástasis (M)
• T ₁ : 2 cm o de eje mayor	• M _x : metástasis a distancia no pueden determinarse
+ 2 cm pero 5 cm	• M ₀ : no metástasis a distancia
• T ₃ : + 5 cm de eje mayor	M ₁ : metástasis a distancia
• T ₄ : invade estructuras extradérmicas profundas (cartilago, músculo, hueso).	
• N ₁ : metástasis en ganglios	

pene, de acuerdo con las directivas del American Joint Committee on Cancer ⁽¹⁾. Debido a su comportamiento biológico tan particular, también se excluyen los pacientes portadores de melanoma maligno, sea cual fuere su topografía.

Protocolo clínico

- 1) Datos generales: en él se incluyen los datos filiatorios y en especial sexo, raza, edad, región del tumor, ritmo de crecimiento (lento si duplica su tamaño en más de un año; rápido si duplica su tamaño en menos de un año), toxicomanías, factores predisponentes a la neoplasia y enfermedades premalignas
- 2) Registro oncológico: se protocoliza la localización del tumor haciendo especial hincapié en si el tumor es de la línea media o de zonas especiales (surco naso-geniano, línea cutáneo-mucosa, etc.). Se analizan además las características de la lesión en cuanto a su tamaño, aspecto macroscópico, infiltración a estructuras subyacentes. La tabla 1 resume los datos generales y el registro oncológico
- 3) Definición TNM: se utilizan tres esquemas diferentes según el tumor sea primitivo de piel, párpados o labio, como se demuestra en las tablas 2, 3 y 4. Estos datos permiten estadificar los tumores (Tabla 5)

Protocolo biológico

Además de los exámenes de valoración general e imagenológica del tumor (si corresponde), se protocolizan como marcadores biológicos antígeno carcino-embriionario (ACE), ferritinemias, inmunoglobulinas y linfocitosis. Su descripción y valores considerados normales en este estudio se aprecian en la tabla 6. En el preoperatorio inmediato se extraen las muestras de sangre correspondientes. Durante el seguimiento postoperatorio se toman nuevas muestras al 3º y 12º mes de postoperatorio.

Como grupo control se han tomado 10 pacientes de consulta sucesiva en el Servicio de Cirugía Reparadora del Hospital Maciel, que no presentaban lesiones neoplásicas de la piel. En este grupo se realizó el mismo esquema de toma de muestras para marcadores tumorales biológicos

Protocolo histopatológico

Resecada la lesión, ésta se envía fijada en formol a 10% al laboratorio de Anatomía Patológica, donde se analiza el tipo de tumor, los márgenes de resección, grado de diferenciación (si corresponde) y en especial la reacción inmunocompetente (ausente, leve, moderada, abundante) y la eosinofilia, ambas en el infiltrado inflamatorio del estroma.

Resultados

Por tratarse de una comunicación preliminar acerca de la metodología empleada, poco es lo que puede comentarse con respecto a los resultados. Sólo anali-

Tabla 3. Protocolo clínico. Definición TNM para tumores de los párpados.

Tomado de: American Joint Committee on Cancer ⁽¹⁾

Tumor (T)	Ganglios (N)
• Tx: primario no puede determinarse	• Nx: ganglios no pueden determinarse
T ₀ : no evidencia de primario	• No: no metástasis en ganglios
• T _{is} : carcinoma «in situ»	• N ₁ : metástasis en ganglios
• T ₁ : tumor no invade tarso o borde palpebral, 5 mm o - eje mayor	Metástasis (M)
• T ₂ : invade tarso o borde palpebral, + 5 mm pero - 10 mm	
T ₃ : espesor completo párpado, + de 10 mm	
T ₄ : invade estructuras vecinas	

zaremos a modo de ejemplo, un caso que demuestra la correlación entre los tres protocolos: paciente de sexo masculino, 68 años de edad, fumador y etilista intenso, que presentó un carcinoma epidermoide de mejilla, estadio 2, de rápido ritmo de crecimiento, con elevada inmunoglobulinemia A en la dosificación serológica y una moderada reacción inmunocompetente en el estroma tumoral.

Este caso no debe verse como el prototipo. Hasta setiembre 1990, se han protocolizado 15 pacientes

Tabla 4. Protocolo clínico. Definición TNM para tumores de labio y cavidad oral (+).

Tomado de: American Joint Committee on Cancer ⁽¹⁾.

Tumor (T)	Ganglios (N)
• Tx: primario no puede determinarse	• Nx: ganglios no pueden determinarse
• T ₀ : no evidencia de primario	No: no metástasis en ganglios
• T _{is} : carcinoma «in situ»	• N ₁ : único ganglio ipsilateral, - de 3 cm eje mayor
T ₁ : 2 cm o - de eje mayor	• N _{2a} : único ganglio ipsilateral, + de 3 cm pero - de 6 cm
• T ₂ : + de 2 cm pero - 4 cm	• N _{2b} : varios ganglios ipsilaterales, no + de 6 cm
• T ₃ : + de 4 cm eje mayor	• N _{2c} : ganglios bilaterales o contralaterales, no + de 6 cm
• T ₄ : labio: invasión hueso cortical, lengua, piel de cuello	• N ₃ : ganglio mayor de 6 cm
• T ₄ : cavidad oral: invasión hueso cortical, músculos de lengua, seno maxilar, piel	Metástasis (M)

(+) Labio: Comienza en la unión del bermellón con la piel e incluye solamente la superficie del bermellón, o la porción del labio en contacto con el labio opuesto.

Tabla 5. Protocolo clínico. Estadificación.

Tomado de: American Joint Committee on Cancer ⁽¹⁾

Piel		Párpados	Labio	
T _{is} N ₀ M ₀	Estadio 0	No corresponde la estadificación	T _{is} N ₀ M ₀	Estadio 0
T ₁ N ₀ M ₀	Estadio 1		T ₁ N ₀ M ₀	Estadio 1
T ₂ N ₀ M ₀	Estadio 2		T ₂ N ₀ M ₀	Estadio 2
T ₃ N ₀ M ₀	Estadio 2		T ₃ N ₀ M ₀	Estadio 3
T ₄ N ₀ M ₀	Estadio 3		T ₁ N ₁ M ₀	Estadio 3
T _{..} N ₁ M ₀	Estadio 3		T ₂ N ₁ M ₀	Estadio 3
T _{..} N _{..} M ₁	Estadio 4		T ₃ N ₁ M ₀	Estadio 3
			T ₄ N ₀ M ₀	Estadio 4
			T ₄ N ₁ M ₀	Estadio 4
			T _{..} N ₂ M ₀	Estadio 4
			T _{..} N ₃ M ₀	Estadio 4
			T _{..} N _{..} M ₁	Estadio 4

T.: cualquier T. N.: cualquier N

Tabla 6. Protocolo biológico. Valores considerados normales en este estudio para marcadores tumorales (+)

Marcador	Valor
• Antígeno carcino-embionario (ACE)	0-10 microgr./ml
• Ferritinemia	Hombre: 29-371 mg./ml. Mujer premenopausia: 5-96 mg/ml Mujer postmenopausia 5-277 mg/ml
• Inmunoglobulina A	90-450 mg/dl
• Inmunoglobulina E	- 100 UI/ml
• Inmunoglobulina G	800-1800 mg/dl
• Inmunoglobulina M	60-250 mg/dl
• Linfocitosis	15-25% de los glóbulos blancos
(+) Datos suministrados por Laboratorio de Investigaciones Biológicas en Medicina Aplicada (L.I.B.M.A.), Hospital Maciel.	

que aún están en período de seguimiento postoperatorio, y por lo tanto no es válido, desde el punto de vista científico, plantear en este momento los resultados que, obviamente, no serían definitivos.

Discusión

Los neoplasmas cutáneos, carcinoma vasocelular y espinocelular, constituyen un frecuente motivo de consulta en la práctica diaria. Su encare clínico-terapéutico hace que, en la mayoría de los casos, el control de la enfermedad sea posible mediante la cirugía. Sin embargo, en otros el control es más difícil a pesar de emplear el mismo encare, lo cual hablaría de diferencias en el comportamiento biológico de los tumores en los distintos pacientes.

Surge entonces la necesidad de un análisis completo y global, no sólo del tumor que motiva la consulta, sino además del paciente portador de la lesión, es decir, la relación paciente-tumor. Para ello, la inmunología juega un papel fundamental. Que el sistema inmunitario parece estar íntimamente relacionado en el complejo huésped-tumor no suele haber dudas. Situaciones que disminuyen la efectividad del sistema inmunitario, como alcoholismo, malnutrición, edad avanzada, se asocian con un incremento en la incidencia de neoplasias (2). Más aún, los pacientes portadores del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida presentan una mayor frecuencia de un tipo de neoplasma cutáneo, el sarcoma de Kaposi.

Sin embargo, el sistema inmunitario no debe verse como un todo homogéneo: existirían ciertos compo-

nentes del mismo que previenen el desarrollo de enfermedades malignas, mientras que otros favorecen las neoplasias (2,3). Así por ejemplo, los linfocitos T (inmunidad celular) sensibilizados frente a determinado antígeno tumoral, ejercen un efecto citotóxico directo. Como la mayoría de los linfocitos circulantes son linfocitos T, la cifra de linfocitosis nos da una idea del estado cuantitativo de la inmunidad celular.

La inmunidad humoral, en particular las inmunoglobulinas A y E, también juegan un rol importante. El sistema de la inmunoglobulina A aparece como bloqueador de la reacción inmunitaria que destruiría el tumor (favorece la neoplasia), mientras que el sistema de la inmunoglobulina E y también la D (3) parecen ser importantes en la reacción frente al tumor (inhibe la neoplasia).

En nuestro estudio no se analizan sustancias inmunosupresoras, en particular proteínas ácidas inmunosupresoras en el suero de los pacientes, que algunos estudios indican su presencia como favorecedora de neoplasmas, sobre todo en estadios avanzados (4).

Finalmente, en la pieza reseca se estudia la eosinofilia y el infiltrado linfoplasmocitario del estroma tumoral, considerando su presencia como un signo pronóstico favorable (5).

Conclusión

La estadificación clínica macroscópica del tumor, el estudio biológico del paciente, en particular su sistema inmunitario y la histopatología tumoral permiten un encare más completo de los neoplasmas cutáneos. Si bien hoy no puede aún hablarse de resultados, la metodología empleada ha resultado muy útil en nuestro servicio.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio de Investigaciones Biológicas en Medicina Aplicada (L.I.B.M.A.) y al Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Maciel por la colaboración brindada en la realización de este estudio.

Bibliografía

1. **American Joint Committee on cancer.** Manual for staging of cancer 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1988.
2. **Katz AE.** Cancer. in: Poliquin J ed. Immunology of the head and neck. San Diego: College-Hill Press, 1984: 257-76.
3. **Gaze MN, Wilson JA.** Head and neck tumor immunology. Clin Otolaryngol 1988; 13: 495.
4. **Yamanaka N, Harabuchi Y, Himi T, Kataura A.** Immunosuppressive substance in the sera of head and neck cancer patients Cancer 1988; 62: 1293.
5. **Goldsmith MM, Cresson DH, Askin FB.** Part II. The prognostic significance of stromal eosinophilia in head and neck cancer. Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 96: 319.